

Mercredi 1^{er} septembre 2010

Communiqué de presse

Réinfection du greffon par le virus de l'hépatite C après transplantation hépatique : vers de nouvelles stratégies préventives

Une étude menée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et ayant bénéficié d'une greffe hépatique montre, pour la première fois, comment le VHC est capable de réinfecter le greffon malgré la présence chez ces patients d'anticorps dirigés contre le VHC. Cette étude dirigée par le professeur Thomas Baumert (unité Inserm 748, Université de Strasbourg, France) et co-financée par l'Union Européenne, l'Inserm, l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), l'Agence nationale de la recherche (ANR), l'Else Kröner-Fresenius Foundation et la Ligue contre le cancer, apporte des éléments nouveaux sur les mécanismes moléculaires de la résistance du VHC au système immunitaire au cours de la transplantation hépatique et ouvre la voie vers de nouvelles stratégies antivirales capables de prévenir la réinfection du greffon hépatique par le VHC. Les résultats de cette étude sont publiés dans la revue « *Journal of Experimental Medicine* » (septembre 2010). <http://jem.rupress.org/content/207/9/2019.abstract>

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure d'hépatite chronique dans le monde, touchant plus de 170 millions de personnes. L'infection souvent détectée plusieurs années après la transmission, évolue silencieusement vers la cirrhose ou le cancer du foie. A ce stade, la transplantation hépatique reste le seul traitement possible. Malheureusement, le foie greffé est systématiquement réinfecté par le virus qui persiste dans l'organisme. La réinfection du greffon conduit de nouveau et très rapidement à une hépatite chronique et à la cirrhose chez une proportion importante de patients. A ce jour, il n'y a pas de traitement disponible pour prévenir la réinfection du greffon hépatique par le VHC. Le développement de nouvelles stratégies antivirales pour prévenir la réinfection du greffon reste donc un enjeu important.

Pour comprendre comment le virus de l'hépatite C infecte le foie greffé, l'équipe dirigée par Thomas Baumert (Unité Inserm 748, Université de Strasbourg), en collaboration avec des équipes de Glasgow (Royaume Uni), Lyon (France), et Gand (Belgique), en lien direct avec les équipes cliniques, a suivi six patients infectés par le VHC et admis pour une transplantation hépatique. Ces patients ont été recrutés au centre hospitalo-universitaire de Strasbourg. Le docteur Fafi-Kremer et ses collaborateurs ont ainsi pu étudier comment la population virale du VHC appelée « quasi espèces » évolue chez ces patients et pourquoi certains variants réinfectent très rapidement le greffon et d'autres non. Les chercheurs ont pu montrer que la composition de la population virale change très rapidement après la greffe, et seule une petite fraction de variants viraux circulant dans le sang réinfecte le greffon. Grâce à un modèle de culture cellulaire, les chercheurs montrent que les variants viraux qui réinfectent le nouveau foie contiennent des mutations dans leur génome qui favorisent leur entrée dans les cellules hépatiques. Ces mêmes mutations permettent à ces variants viraux d'échapper aux anticorps du patient. Dans l'objectif de développer un traitement pour prévenir la réinfection du greffon, les auteurs ont testé deux anticorps monoclonaux. Le premier anticorps dirigé contre l'enveloppe du virus, le second dirigé contre un récepteur cellulaire, utilisé comme un « sésame » par le virus de l'hépatite C pour pénétrer dans les cellules

hépatiques. Les chercheurs ont montré que les deux types d'anticorps étaient capables de bloquer efficacement l'infection des cellules hépatiques par les virus résistants aux anticorps du patient.

Ces résultats élucident un des principaux mécanismes impliqués dans l'échappement du VHC au cours de la transplantation hépatique et permettent de comprendre comment le virus peut rapidement infecter le nouveau foie et résister au système immunitaire du patient. Ces données ouvrent la voie à de nouvelles stratégies antivirales : il semble en effet possible de développer des traitements pouvant prévenir la réinfection du greffon hépatique par le VHC. Ces traitements sont appelés "inhibiteurs d'entrée" et l'unité Inserm dirigée par le professeur Thomas Baumert au sein de l'Université de Strasbourg s'est à présent engagée dans le développement préclinique et clinique d'anticorps destinés à prévenir la réinfection du greffon hépatique par le virus de l'hépatite C.

Ce travail a reçu le soutien de l'Union Européenne, l'Inserm, l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), l'Agence nationale de la recherche (ANR), l'Else Kröner-Fresenius Foundation et la Ligue contre le cancer.

Référence

Viral entry and escape from antibody-mediated neutralization influence hepatitis C virus reinfection in liver transplantation

Samira Fafi-Kremer^{1,2,3}, Isabel Fofana^{1,2}, Eric Soulier^{1,2}, Patric Carolla^{1,2}, Philip Meuleman⁶, Geert Leroux-Roels⁶, Arvind H. Patel⁷, François-Loïc Cosset⁸, Patrick Pessaix^{2,4}, Michel Dozzo^{1,2,5}, Philippe Wolf^{1,2,4}, Françoise Stoll-Keller^{1,2,3}, and Thomas F. Baumert^{1,2,3,5}

1. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 748, F-67000 Strasbourg, France
2. Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France
3. Laboratoire de Virologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France
4. Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et Transplantation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France
5. Pôle Hépatodigestif, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France
6. Center for Vaccinology, Ghent University and Hospital, 9000 Ghent, Belgium
7. Medical Research Council Centre for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow G11 5JR, Scotland, UK
8. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 758, Institut Fédératif de Recherche 128, Ecole Normale Supérieure, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, F-69007 Lyon, France

Journal of Experimental Medicine, 207: 2019-2031, septembre 2010.

Contacts

Pr Thomas Baumert
Inserm U748, Université de Strasbourg
Tél. +33 6 75 68 91 72
Thomas.Baumert@unistra.fr

ANRS

Marie-Christine Simon
Tél. +33 (0)1 53 94 60 30
marie-christine.simon@anrs.fr

Inserm

Anna Lazar
Tél : +33 (0) 3 88 10 86 47
Portable : 06 75 65 18 84
Anna.Lazar@inserm.fr

Université de Strasbourg

Isabel Pellon
Tél : + 33 (0)3 68 85 12 54
isabel.pellon@unistra.fr